FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 11

Contribution à l'étude d'un Alcaloïde Sympatholytique de Rauwolfia Serpentina dans la thérapeutique des états artériels des Membres et des Artérites Périphériques

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 14 février 1958

PAR

DOMINIQUE BURESI
né le 4 mars 1929 à Toulon (VAR)
Interne des hopitaux de Nice
Croix de la Valeur militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MM.

Examinateurs de la Thèse
- PIERI
- RECORDIER
- LAVAL
- MONGES

IMPRIMERIE DON-BOSCO 40, place du XVe-Corps — NICE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545820_0028

FACULTE MIXTE

DE

MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE

DE MARSEILLE N°

Contribution à l'étude d'un Alcaloïde Sympatholytique de Rauwolfia Serpentina dans la thérapeutique des états artériels des Membres et des Artérites Périphériques

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 14 février 1958

PAR

DOMINIQUE BURESI

né le 4 mars 1929 à Toulon (VAR)

Interne des hopitaux de Nice

Croix de la Valeur militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MM.

Examinateurs de la Thèse

PIERI

RECORDIER

LAVAL

MONGES

IMPRIMERIE DON-BOSCO 40, place du XVe-Corps — NICE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

PERSONNEL ENSEIGNANT

Doyen : G. MORIN. Assesseur : J. DELPHAUT.
Secrétaire principal : J. COMTE. Bibliothécaire : Mlle PERRIN.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, JOYEUX, HECKENROTH, MOIROUD, MONGES, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN.

PROFESSEURS

Anatomie	MM. GRISOLI.
Anatomie pathologique	GASTAUT.
Bactériologie et pathologie générale	BRAHIC.
Botanique et cryptogamie	PELLISSIER.
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE.
Chimie	DUMAZERT.
Chimie analytique et hydrologie	ARNOUX.
Chimie médicale	DERRIEN.
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE.
Clinique chirurgicale	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	SALMON.
Clinique chirurgicale thérapeutique et chirurgie expérimentale	DE VERNEJOUL.
Clinique dermo-syphiligraphique	N...
Clinique exotique	BLANC.
Clinique des maladies du système nerveux	N...
Clinique médicale	MATTEI.
Clinique médicale	POINSO.
Clinique médicale thérapeutique	OLMER.
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER.
Clinique médicale infantile	GIRAUD.
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS.
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON.
Clinique ophtalmologique	JAYLE.
Clinique de stomatologie	MARONNEAUD.
Clinique urologique	N...
Endocrinologie médicale	VAGUE.
Histologie	PICARD.
Hygiène et médecine sociale	SAUTET.
Matière médicale	BALANSARD.
Médecine légale et médecine du travail	MOSINGER.
Parasitologie	RANQUE.
Pathologie interne	AUDIER.
Pathologie chirurgicale	DOR.
Pharmacologie	MERCIER F.
Pharmacie chimique et toxicologie	VIGNOLI.
Pharmacie galénique	DELPHAUT.
Physiologie	MORIN.
	DUBOULOZ.
Thérapeutique	PIERI.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROUX.
DONNET.
MOURGUE.

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS

MM. Bernard Pierre.
Bourret.
Depieds.
Desanti.
Gambarelli.
Grebus.
Lissitzky.
Mercier J.
Pastor.
Payan.
Tamalet.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. Appaix.
Bernard René.
Charpin.
Chauvin.
Cremieux.
Devin.
Granjon.
Laval.
Monges.
Mouren.
Orsini.
Paoli.
Raybaud.
Serment.

AGRÉGÉS LIBRES

MM. Berthier.
Figarella.
Henry.
Imbert.
Lamy.
Lena.
Ollivier.
Ourgaud.

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES

Histologie ..... M. Stahl.

CHARGÉ DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Hygiène et médecine sociale ..... M. Gevaudan.

A MON PERE,

Nous lui devons tout ; qu'il trouve ici le modeste témoignage de notre affection reconnaissante, en l'assurant que sa vie de dévouement, de courage, de loyauté et de volonté restera toujours pour nous l'Exemple.

A MA MERE,

Tout au long des années, sa tendresse souriante et son affection nous ont été précieuses. Qu'elle sache combien elle nous est chère.

A MA FEMME,

Compagne des bons et des mauvais jours, elle nous a aidé de toute la force de ses sentiments ; qu'elle ait ici une faible preuve de notre attachement profond.

A MA FILLE,

Avec toute notre tendresse.

A MA SŒUR, A MES BEAUX-FRERES, A MES BEAUX-PARENTS,

Avec notre affection et notre reconnaissance.

A TOUS MES PARENTS et AMIS,

A MES CAMARADES D'INTERNAT,

A MES FRERES D'ARMES DE LA 12e DIVISION D'INFANTERIE,

En souvenirs des épreuves vécues ensemble ;
En pieux hommage à nos camarades morts au combat.

A M. le Professeur PIERI,

Il nous a inspiré ce travail et il en a été le guide bienveillant. Nous lui devons d'avoir pu mener à bien cette tâche. Qu'il reçoive ici le témoignage modeste de nos remerciements et de notre profond respect.

A M. le Professeur RECORDIER,

M. le Professeur agrégé LAVAL,

M. le Professeur agrégé MONGES,

Ils ont accepté de nous faire l'honneur de faire partie du jury de notre thèse. Qu'ils soient assurés de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux dévouement.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ,

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE NICE,

A M. le Docteur AMEDEO,

Il nous a constamment prodigué l'appui de son expérience. Nous l'assurons de nos sentiments dévoués et respectueux.

A M. le Docteur AUDOLY,

A M^me^ le Docteur DALBERA-GAYRAUD,

A M. le Docteur D'ŒLSNITZ,

A M. le Docteur HENRY DUPLAY,

A M. le Docteur GUIRAN,

A M. le Docteur GASEIX,

A M. le Docteur FELIX SIMON,

A M. le Docteur LAPEYRE,

A M. le Docteur MAZET,

A M. le Docteur MIGOZZI,

A M. le Docteur SALVADORI,

Avec notre profond respect.

AVANT - PROPOS

Depuis l'observation princeps de Boulet jeune relative à la « description de la claudication intermittente chez le cheval » et la leçon magistrale de Charcot sur des constatations analogues faites chez l'homme, l'artérite des membres inférieurs a connu une vogue croissante et méritée tenant :

1° Au fait que c'est de nos jours une affection de constatation très courante. Le professeur Lian ne déclare-t-il pas : « La fréquence croissante des malades des artères est un fait qui frappe l'attention des médecins et de la population, et cela dans tous les pays ? »

2° D'autre part à son intérêt étiopathogénique.

3° Et enfin et surtout à l'intérêt thérapeutique qui s'y attache.

Comment pouvoir éviter à ces malades le recours à la chirurgie radicale et leur permettre la sédation des signes fonctionnels et partant d'exercer une activité relativement normale ?

Comment leur apporter une thérapeutique efficace qui ne soit pas une perte de temps préjudiciable à une intervention fonctionnelle ultérieure ?

Le spasme vasculaire facteur du déficit circulatoire et partant des troubles trophiques en dehors d'autres facteurs étiopathogéniques a orienté depuis l'œuvre du professeur Leriche d'innombrables travaux sur les thérapeutiques à action sympatholytiques, thérapeutiques chirurgicales ou médicales. Parmi ces dernières, les travaux pharmacologiques les plus récents se sont attachés à diriger les recherches vers des corps nouveaux capables d'agir plus efficacement sur les signes de début et au stade d'artérite installée.

Parmi ces corps nouveaux, l'un d'entre eux, alcaloïde de Rauwolfia Serpentina et nommé Raubasine, nous est apparu susceptible d'applications intéressantes.

Nous aurons ici en vue l'intérêt thérapeutique de cet alcaloïde dans le traitement des artérites périphériques, sans préjuger de leur étiologie, et des états artériels des membres.

Avant de passer en revue les observations cliniques dont nous disposons, il nous a paru bon de nous livrer à un bref rappel des travaux de pharmacologie qui ont permis la mise au point de cet alcaloïde.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

1° Composition et effets de la Raubasine.

La Raubasine alcaloïde extrait de « Rauwolfia Serpentina Benth » par Popelak, Springler et Kaiser, est une base indolique tertiaire ; elle est également connue sous le nom d'Ajmalicine. Sa formule brute est :

C21 H 24 O3 N2

La Raubasine est un sympatholytique majeur, le seul actuellement dont les trois effets

adrénoverseur
noradrénoverseur
sympatholytique

se produisent à des doses très éloignées des doses toxiques.

La D L par voie intrapéritonéale est :
chez la souris de 165 mg par kg
chez le rat de 200 mg

donc très éloignée des doses prescrites habituellement en clinique et qui s'étagent entre 3 et 6 mg par jour et per os.

Ces trois effets ont été décrits par Achelis et Kronenberg et par Raymond-Hamé.

L'effet adrénolytique et adrénoverseur a été démontré :

chez le cobaye : la Raubasine s'oppose à l'action de l'adrénaline sur le colon de cobaye a des concentrations de l'ordre de 4 à 8 $\times$ 10 — 7

chez le chat : elle inverse à la dose de 2-3 mg par kg l'hypertension adrénalinique.

La Raubasine est noradrénolytique et noradrénoverseur.

Elle diminue la hausse tensionnelle de la noradrénaline à la dose de 2 mg par kg et elle la supprime à la dose de 7 mg par kg.

2° Expérimentation pharmacologique.

H. Schmitt et P. Gonnard reprenant les travaux d'Achelis et Kronenberg et ceux de Raymond-Hamet, ont utilisé au laboratoire de biochimie de l'école de médecine de Dakar une formule de

Raubasine contenant 2 à 5 mg de l'alcaloïde dissous dans dix fois son poids d'acide ascorbique.

Les expériences ont porté principalement sur le chat anesthésié par injection intrapéritonéale de pentobarbitane ou de chloralose et également sur le chien chloralosé et le singe roux du Sénégal anesthésié par pentobarbitane.

Les auteurs mettent tout d'abord l'accent sur la très grande marge existante entre la dose létale et la dose efficace.

En ce qui concerne l'action sur le système cardiovasculaire : la pression sanguine étant mesurée à l'artère carotide commune.

2 mg à 5 mg de Raubasine intraveineuse chez le chat ou le chien provoquent une chute brutale de la TA durant dix minutes environ.

A la dose de 7 mg à 10 mg/kg : l'hypotension est immédiate et prolongée et s'accompagne de bradycardie et de bradypnée.

Cette hypotension est d'origine périphérique car elle se voit chez le chat spinal.

Action de la Raubasine sur les effets tensionnels de l'adrénaline et de la noradrénaline :

A la dose de 5 mg par kg : inverse chez le chien l'effet de l'adrénaline.

Chez le singe roux du Sénégal l'effet adrénolytique s'observe à des doses situées entre 2 et 5 mg par kg de Raubasine mais il faut des doses allant de 30 à 50 mg par kg pour obtenir un effet adrénoverseur.

A ces doses on n'observe cependant qu'un effet noradrénolytique mais jamais noradrénoverseur.

Par contre chez le chat, si à des doses de 2 à 3 mg par kg on observe un effet adrénolytique, adrénoverseur et noradrénoverseur, on peut obtenir un effet noradrénolytique avec des injections répétées de Raubasine atteignant au total 7 à 8 mg par kg.

Action sur les excitations réflexes du système sympathique :

La Raubasine à la dose de 2 mg par kg diminue ou supprime l'hypertension consécutive à l'occlusion des deux carotides primitives. Toutefois à ces doses elle va modifier les effets hypertenseurs de l'excitation du bout périphérique du nerf splanchnique chez l'animal surrénalectomisé ; cette modification exige des doses de l'ordre de 5 mg par kg.

Par contre la hausse tensionnelle due à l'excitation du bout central du nerf sciatique est diminuée ou supprimée par l'action de la Raubasine. Ceci traduit, outre l'action sympatholytique, une influence de la Raubasine sur les centres vasomoteurs.

Pour conclure sur ces faits expérimentaux :

La Raubasine semble d'après les auteurs avoir :

a) un effet hypotensif par action vasculaire périphérique annulant l'action de l'adrénaline et de la noradrénaline ;

b) un effet sympatholytique puisqu'elle inverse à la dose de 5 mg par kg sur le chien surrénalectomisé (afin d'éliminer le passage d'adrénaline dans la circulation générale) l'hypertension déclenchée par l'excitation du nerf splanchnique ;

c) une action sur les centres vasomoteurs : en outre elle diminue ou supprime sans jamais l'inverser l'hypertension due à l'injection intracisternale de chlorure de potassium.

3° Activités sympatholytiques comparées.

Il nous a paru intéressant de faire figurer à la suite de l'étude des activités pharmacodynamiques de ce produit une brève comparaison avec d'autres sympatholytiques, nous avons pour cela emprunté les conclusions formulées par Raymond Hamet dans un compte rendu à la Société de Biologie et par deux auteurs Suisses Schlitts et Furlenmeier.

Comparaison avec la Yohimbine.

A la dose de 6 mg par kg celle-ci a un effet adrénoverseur noradrénolytique et diminue l'effet de l'excitation périphérique splanchnique.

A la même dose la Raubasine a un effet adrénoverseur, noradrénoverseur, supprime l'effet de l'excitation du bout périphérique après surrénalectomie gauche.

Comparaison avec la Vincamine alcaloïde de Vinca Major .

18 à 36 mg par kg sont nécessaires pour avoir un effet adrénolytique alors que 2 mg par kg de Raubasine suffisent.

4° Au terme de ce chapitre nous voyons que les différents expérimentateurs ont pu démontrer que dans le domaine des sympatholytiques majeurs la Raubasine mérite une place de choix et est susceptible de par son action même et de par son manque de toxicité de prendre place dans notre arsenal thérapeutique.

Sur le plan clinique que nous envisagerons à présent, nous verrons comment en pratique médicale se comporte cet alcaloïde.

Nous exposerons d'abord les observations recueillies dans le service de notre maître M. le professeur Piéri, à l'obligeance de qui nous devons d'avoir pu effectuer ce travail et qui a bien voulu nous ouvrir les portes de son service de l'Hôtel-Dieu, ensuite nous nous permettrons de citer le professeur Lian et pour terminer nous passerons en revue les quelques observations d'artéritiques que nous avons pu recueillir dans le service de notre maître des Hôpitaux de Nice, M. le docteur Amédéo, grâce à son aimable autorisation et à l'appui qu'il nous a précieusement dispensé. Et nous conclurons enfin sur l'intérêt de cet alcaloïde et à la lumière des faits recueillis, nous montrerons qu'il semble digne de la confiance du médecin en nous permettant d'enrichir un arsenal thérapeutique qu'il nous convient d'avoir fourni et efficace dans une affection qui est et qui demeure une maladie d'avenir.

OBSERVATIONS RECUEILLIES DANS LE SERVICE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERI

Dans ce chapitre nous passerons en revue l'étude de 24 malades traités à la consultation ou dans le service de M. le P[r] Piéri, où 9 ont été hospitalisés.

OBSERVATION N° 1.

M. Gom... 54 ans, chauffeur de la Marine marchande hospitalisé, pour coma précédé d'inappétence, et de douleurs articulaires, coma ayant cédé à 10 cc. de sérum hypertonique glucosé, la glycémie à ce moment est à 0,72.

L'examen du malade révèle :

une ectasie aortique ;

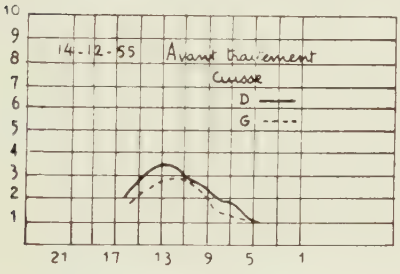
Des troubles circulatoires artériels périphériques prédominant à gauche.

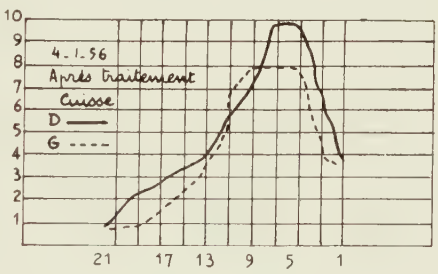
La tension artérielle est à 11-6 ; Cholestérol total 1,85 ; Cholestérol estérifié 0,80. B. W. + + + +.

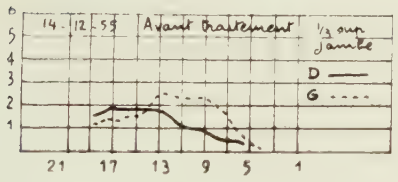
Reçoit 2 puis 3 comprimés de Raubasine.

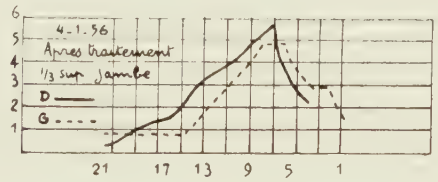
Les courbes oscillométriques accusent, à la suite du traitement et après 2 mois et demi d'hôpital, une amélioration nette.

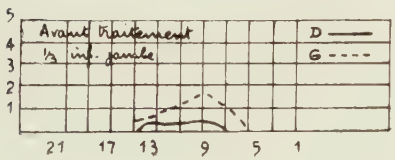
Monsieur Gom... peut alors reprendre son service.

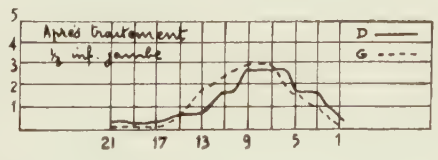












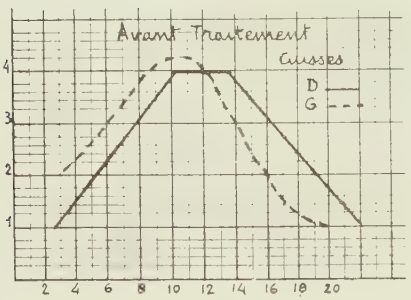
OBSERVATION N° 2.

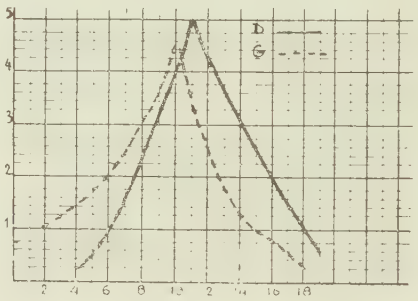
M^me^ ESC... 67 ans, artérite des membres inférieurs diagnostiquée depuis trois ans chez une diabétique floride.

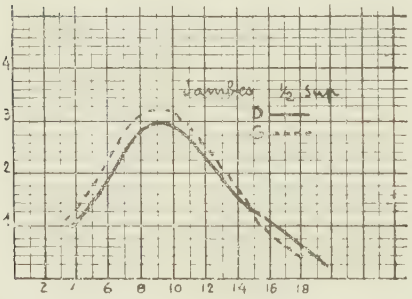
Hypothermie des deux pieds surtout marquée à gauche et qui s'accompagne d'ulcérations des orteils et de nombreux troubles trophiques.

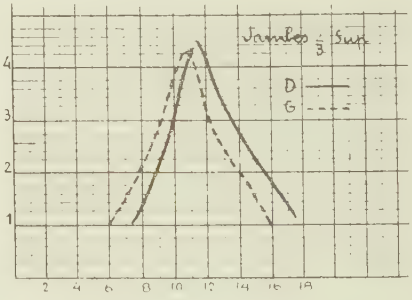
T. A. 17-8.
E. C. G. : normal.
F. O. : légère rétinite hémorragique ponctiforme.
P. A. R. 35.
Glycosurie à l'entrée 33 g p. 1.000.
Glycemie à l'entrée 2,10 g.
Puis 1,50 après traitement à 20 unités d'insuline par jour.
Cholestérolémie à 2,67.
La malade reçoit 2 puis 4 mg de Raubasine par jour.
Ulcérations et troubles trophiques disparaissent; peut recommencer à marcher.
Voici ses tracés oscillométriques.

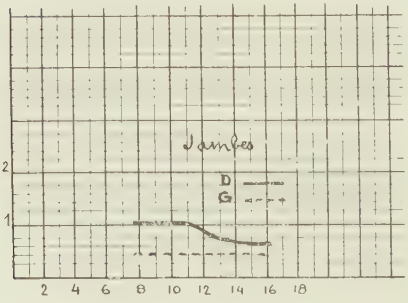
Avant traitement — Après traitement

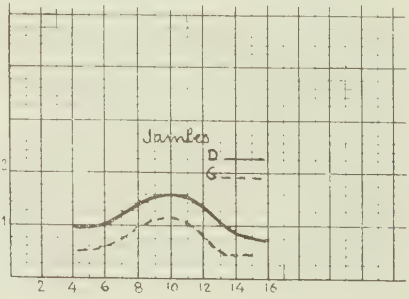












OBSERVATION N° 3.

M^me^ CAR... 70 ans, artérite diabétique des M. I. diagnostiquée depuis septembre 1954 date à laquelle elle a fait un séjour dans le service.

A l'époque : glycémie 2,20, glycosurie 90 p. 1.000.

F. O. : papillite hémorragique, artères grêles.

Entre dans le service à nouveau le 30 janvier 1956, l'orteil droit est violacé et ulcéré sur sa face dorsale, la plaie suppure et suinte, il y a une desquamation cutanée du tiers inférieur de la jambe.

A gauche il n'y a que quelques légères excoriations superficielles du pied et de la jambe.

La malade accuse de vives douleurs et est dans l'impossibilité pratique de se déplacer.

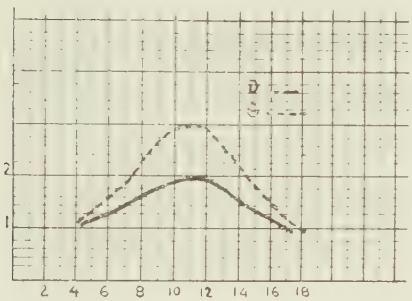
Seuls les battements fémoraux sont perçus aux M. I .

Sa glycémie est à 2,60, sa glycosurie est à 36 g p. 1.000. Sa cholestérolémie est à 2,60.

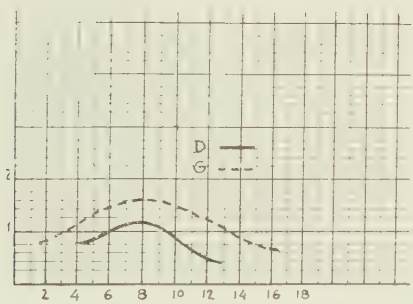
La malade reçoit 4 comprimés de Raubasine par jour (soit 4 mg) et 15 unités d'insuline.

Six semaines plus tard, la glycémie est à 1,80, la plaie du gros orteil droit cicatrise rapidement, les algies disparaissent, la courbe oscillométrique par contre a été peu modifiée.

Avant traitement

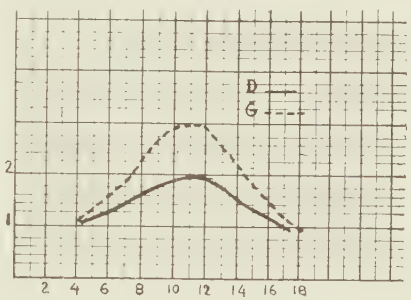


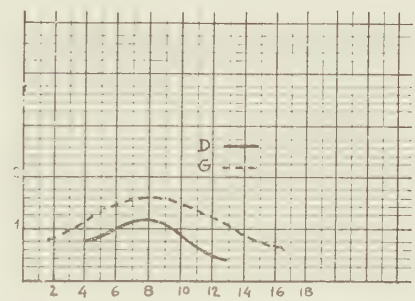
Cuisse

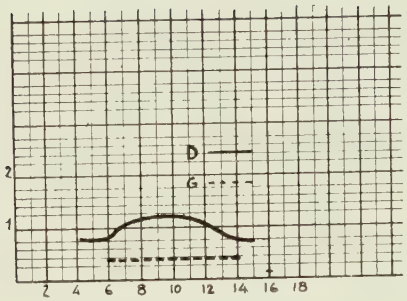


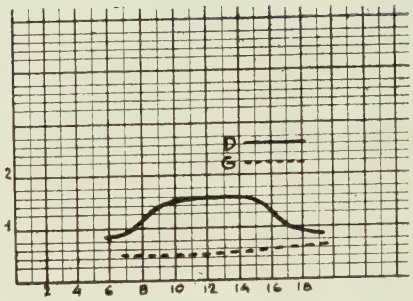
Tiers supérieur de jambe

Après traitement









Tiers inférieur de jambe

OBSERVATION N° 4.

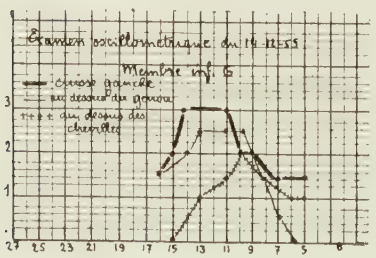
M. Noël G... 54 ans, marin. Diabétique connu depuis 1955.

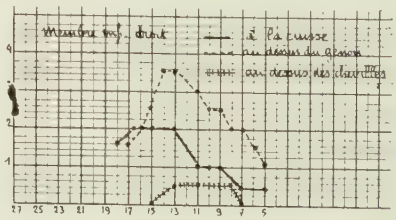
Lorsqu'il entre dans le service ce malade présente des douleurs très importantes des M. I. survenant à la marche et se produisant également la nuit. Le malade a dû interrompre son activité.

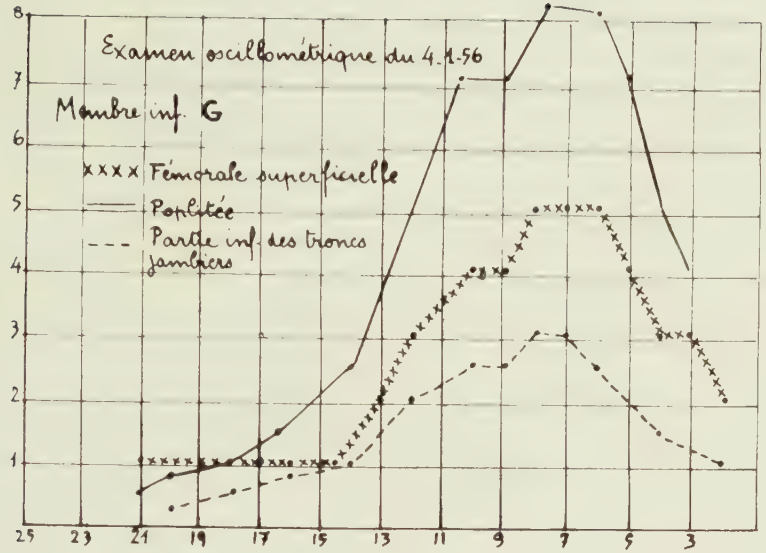
Les différents examens montrent une glycémie à 1,95, une glycosurie atteignant 28 g p. 1.000, cholestérolémie 2,70 Mac Lagan 15 unités Vernes. F. O. normal. T. A. 11-6.

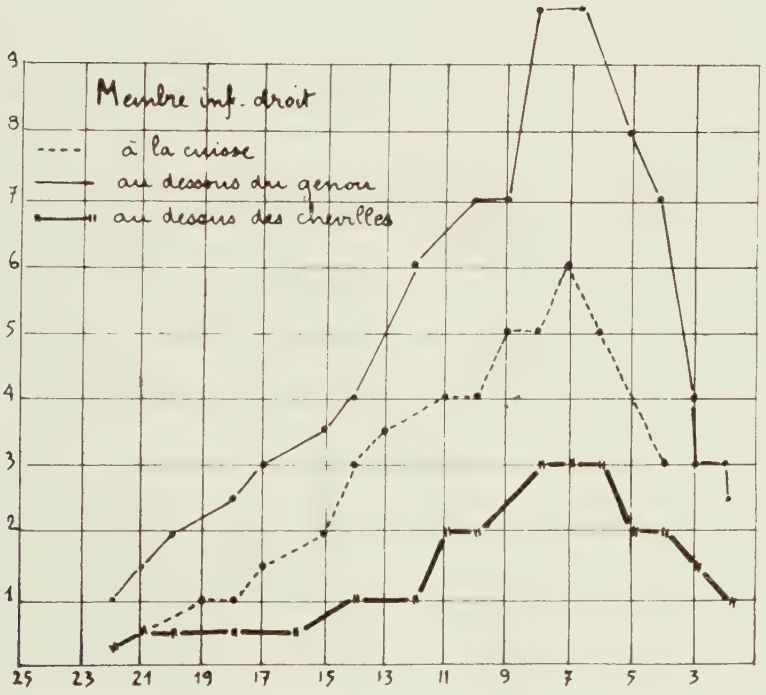
Le malade reçoit 2 fois 3 comprimés de Raubasine par jour ainsi que 15 unités d'insuline.

Les courbes oscillométriques sont nettement améliorées et à sa sortie de l'hôpital le malade peut reprendre ses occupations.






Examen oscillométrique du 4.1.56
Membre inf. G
xxxx Fémorale superficielle
Poplitée
Partie inf. des troncs jambiers
8
7
6
5
4
3
2
1
25 23 21 19 17 15 13 11 9 7 5 3

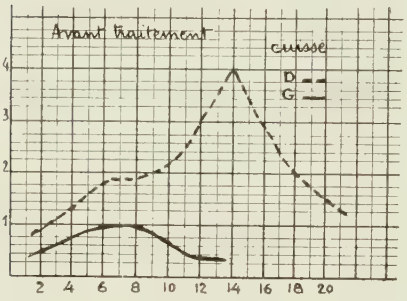

Membre inf. droit
à la cuisse
au dessous du genou
au dessous des chevilles
9
8
7
6
5
4
3
2
1
25 23 21 19 17 15 13 11 9 7 5 3

OBSERVATION N° 5.

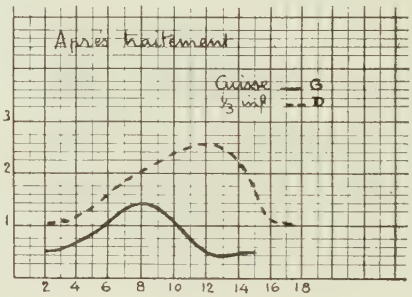
M^me^ Mav... 72 ans. Cette malade dont le diabète a été constaté il y a vingt-sept ans est traitée depuis par le régime et l'insuline, entre dans le service avec une artérite des M. I., une asthénie et un amaigrissement important, sa T. A. est à 18-8. Au F. O. rétinopathie diabétique avec rétinite proliférante secondaire.

Sa glycémie évolue entre 2,10 et 1,40 suivant la nature des aliments et semble pouvoir être équilibrée uniquement par le régime.

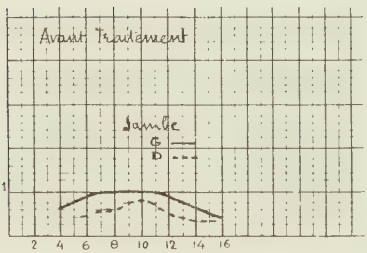
Elle reçoit quotidiennement 4 mg de Raubasine et l'élément douloureux est nettement influencé et ce de façon très favorable, de même que la courbe oscillométrique au niveau de la cuisse et du tiers inférieur de la jambe.



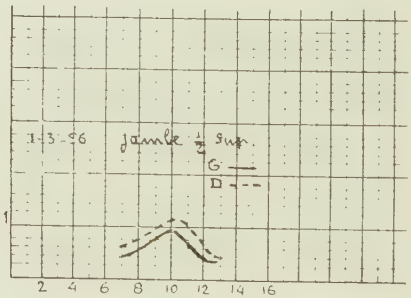
Cuisse



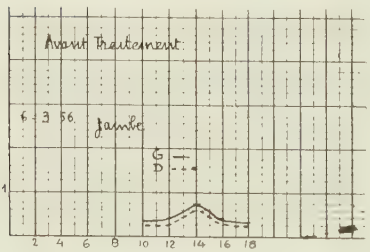
Cuisse



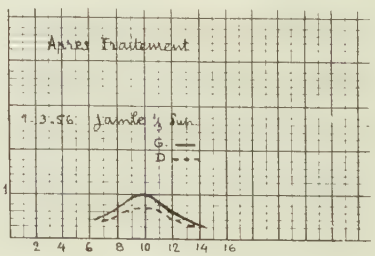
Tiers supérieur de jambe



Tiers supérieur de jambe



Tiers inférieur de jambe



Tiers inférieur de jambe

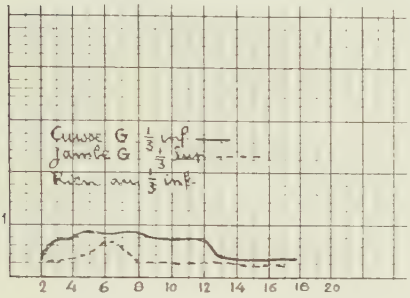
OBSERVATION N° 6.

M. Sart... 67 ans, cultivateur. Ce malade qui entre pour artérite des M. I. avec gangrène du gros orteil gauche, est adressé dans le service par l'hôpital de Bastia. Ce malade est atteint d'artérite depuis dix ans, a subi une sympathectomie lombaire droite, puis une amputation au tiers supérieur de cuisse en 1954.

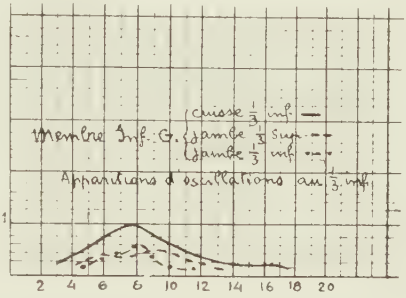
Les examens révèlent une T. A. à 14-8, glycémie à 1,90, puis à 1,67 ; cholestérol 2,50.

Après une cure de Raubasine (4 mg) d'une durée d'un mois : arrêt de la gangrène sans modification du tracé oscillométrique.

Avant traitement

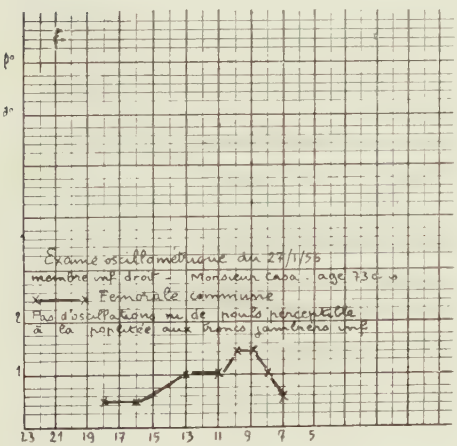


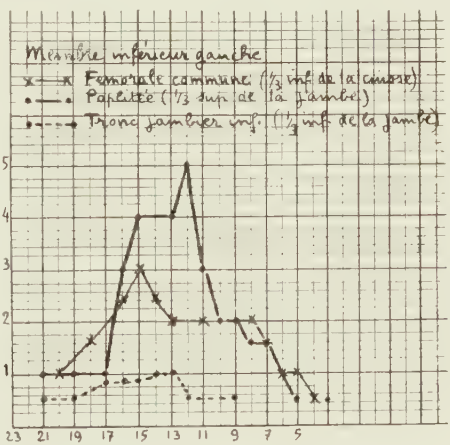
Après traitement



OBSERVATION N° 7.

M. Cas... 73 ans, ancien marin. Ce malade entre dans le service pour douleurs vives du pied et de la jambe gauches dont les paroxysmes se localisent à l'articulation du gros orteil gauche et s'accompagnent d'alternative de rougeur et de refroidissement au M. I. droit, le pouls fémoral est perçu mais on ne perçoit ni le pouls poplité ni le pouls pédieux. Dans les antécédents du malade on retrouve à côté d'une amibiase intestinale et d'une pleurésie purulente, la



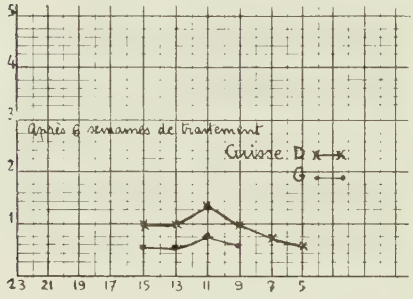


présence intéressante d'un typhus exanthématique contracté il y a de très nombreuses années, la radiographie fait apparaître d'importantes calcifications artérielles bilatérales mais prédominant à droite.

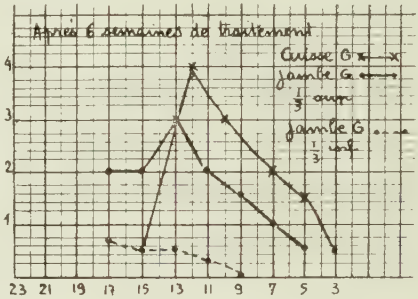
Sa T. A. est de 14-8 ; la glycémie 0,80 ; cholestérolémie à 1,45 ; B. W. négatif.

On conclut à une artérite des M. I. et on prescrit à ce patient 3, puis 4 comprimés de Raubasine par jour.

Les signes fonctionnels sont très rapidement améliorés et de façon manifeste, par contre, le tracé oscillométrique reste identique.



Membre inférieur gauche



Membre inférieur droit

OBSERVATION N° 8.

M^me^ Gau.., 38 ans. En 1954. soit deux ans avant son entrée dans le service, on avait porté dans le service du P^r^ Clavel le diagnostic de maladie de Léo Burger.

En 1955, sympathectomie lombaire droite et exérèse du gros orteil droit suivie de surrenalectomie gauche. Les 2 interventions furent pratiquées à Marseille.

L'amélioration ne fut que transitoire.

A son entrée la malade accuse de violents signes fonctionnels.

Les examens de laboratoire donnent les résultats suivants :

Cholestérolémie : 1,66 gr ;
Glycémie : 0,89 gr ;
Azotémie : 0,40 gr.

On pratique chez cette malade l'étude de la diffusion artérielle d'une solution de fluoresceine à 5 % (5 cc) injectée dans l'artère fémorale.

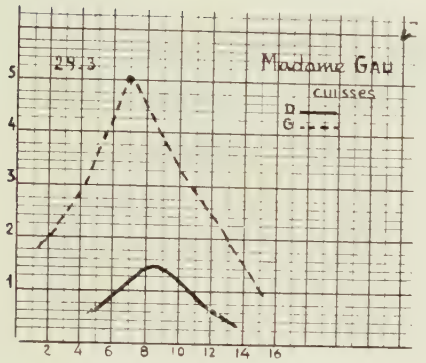
A l'entrée on note :

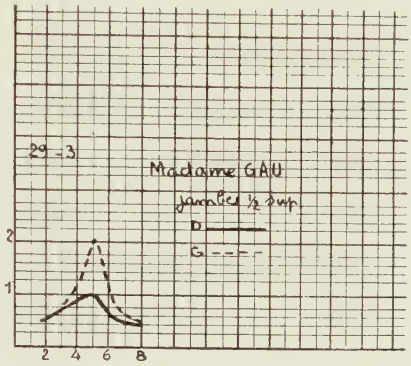
Au 1/3 supérieur de la cuisse : 6 secondes ;
Au 1/3 supérieur de la jambe : 10 secondes ;
Au coup de pied : 75 secondes ;
Gros orteil : 2 minutes après injection aucune fluorescence.

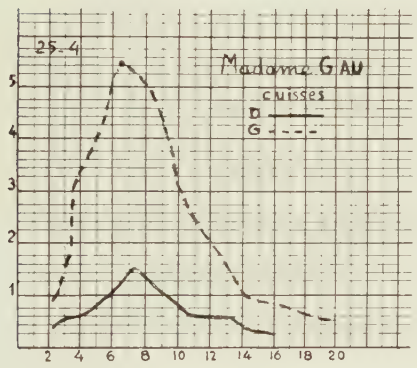
Après un traitement consistant en 3 comprimés de Raubasine par jour.

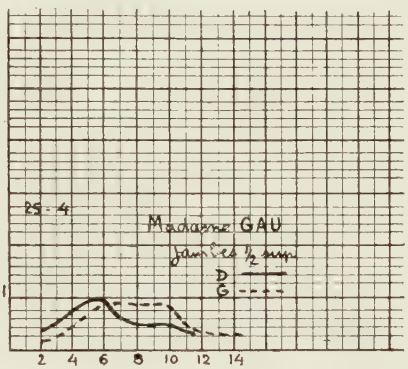
1° Les tracés oscillométriques sont nettement améliorés.

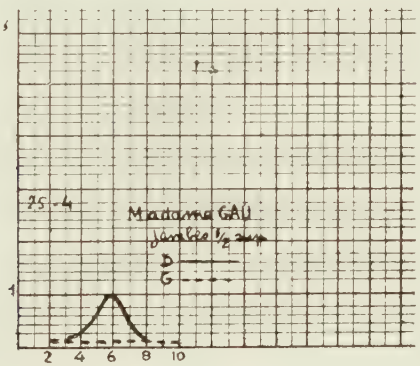
2° On a les temps suivants à l'épreuve à la fluoresceine :
Au 1/3 supérieur de la cuisse : 5 secondes ;
Au 1/3 supérieur de la jambe : 9 secondes ;
Au coup de pied : 67 secondes ;
Au gros orteil : 81 secondes.





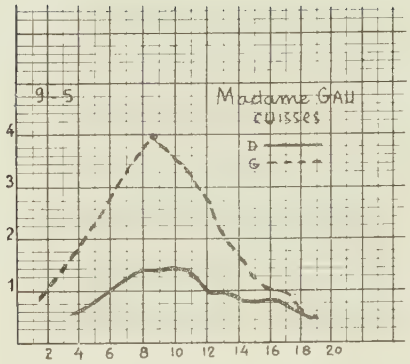


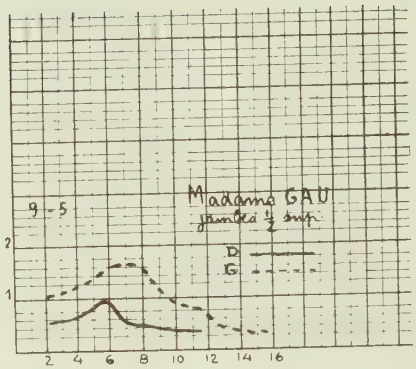


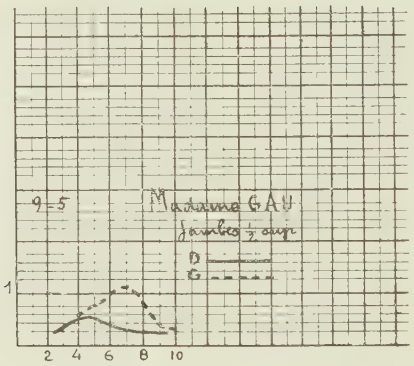


Tiers inférieur de jambe

(Aucune oscillation lors de l'examen du 29 mars.)







Tiers inférieur de jambe.

OBSERVATION N° 9.

Monsieur TOM... 51 ans cultivateur. Ce malade présente depuis cinq ans une claudication intermittente des M. I. surtout à droite, avec interruption de la marche obligatoire après 100 mètres.

Le malade a une sérologie spécifique positive.

Il a subi à l'hôpital de Bastia une sympathectomie lombaire droite qui n'a entraîné qu'une amélioration passagère.

Les examens pratiqués montrent :

Glycémie à 0,98 ;

Cholestérol à 2,57.

Il a reçu pendant 12 jours 4 mg de Raubasine par jour.

Le tracé oscillométrique est amélioré, mais de façon plus importante à gauche qu'à droite.

Avant le traitement on fait un test à la fluoréscéine qui donne les résultats suivants :

Au 1/3 supérieur de cuisse : 11 secondes ;
Au 1/3 supérieur de jambe : 14 secondes ;
Au coup de pied ..... : 16 secondes ;
Au gros orteil ..... : 41 secondes.

Après 12 jours de traitement, les temps d'illumination sont les suivants :
1er Bouton : 8 secondes ;
2e Bouton : 10 secondes ;
3e Bouton : 11 secondes ;
4e Bouton : 24 secondes.

Résultats observés chez les malades de consultation :

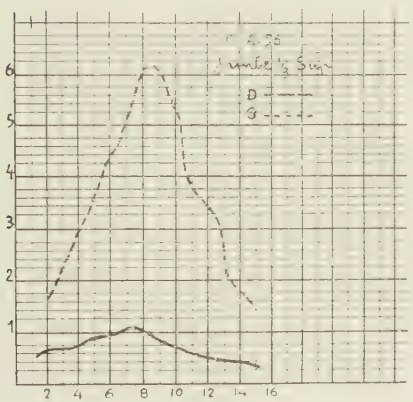
Le produit, toujours remarquablement toléré, employé à des doses variant entre 2 et 4 mg, nous a donné les preuves de sa parfaite innocuité et de sa remarquable efficacité.

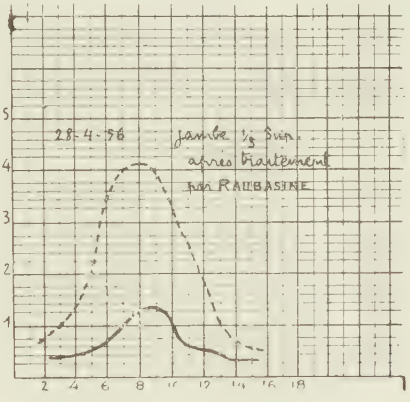
Voici un exemple remarquable choisi parmi les malades externes :

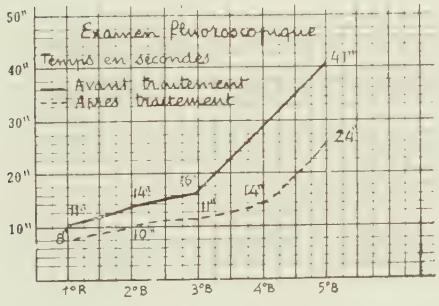
M. Z..., âgé de 72 ans, obèse, artérioscléreux, est un hypertendu insuffisant cardiaque, qui présente en outre une artérite des M. I.

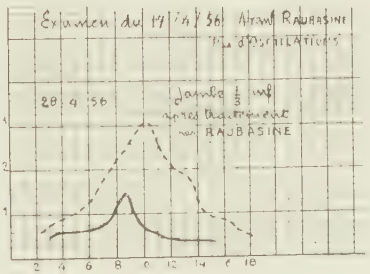
Il reçoit 2 puis 3 comprimés de Raubasine, qui entraînent une amélioration fonctionnelle assurant une fonction satisfaisante ; en cours de traitement, ce malade a présenté une néphrite ascendante d'origine stasique (c'est un prostatique).

Malgré la double tare cardiaque et rénale, nous n'avons pas hésité à prescrire ce traitement vasodilatateur, qui n'a entraîné aucune aggravation des autres manifestations pathologiques qui ont cédé à la thérapeutique étiologique établie de façon concomittante.









A la suite de cette expérimentation clinique, M. le professeur Piéri concluait en notant que l'application durant 6 à 8 semaines de Raubasine à des doses journalières de 3 à 4 mg était suivie de rémission durable des déficits circulatoires périphériques portant à la fois sur les manifestations fonctionnelles et sur les courbes oscillométriques, mais dans ce domaine de façon moins constante.

L'étude du temps d'illumination des boutons d'histamine sous la lumière de Wood faisait apparaître des élévations du débit circulatoire périphérique alors même que l'oscillométrie demeurait stable, apportant un critère objectif d'amélioration.

Dans une publication récente notre maître M. le professeur Piéri pouvait au terme d'une longue expérimentation, étayée par le critère fluoroscopique, déclarer : « La Raubasine... détermine donc progressivement des résultats aussi importants sinon supérieurs à ceux des solutions de produits spasmolytiques telle que la Novocaïne. Son application est suivie de remissions durables. L'augmentation de vitesse de la diffusion d'une solution de fluoresceine sous lumière de Wood, permet de mesurer l'importance des évolutions favorables. Enfin le produit (est)... pratiquement dépourvu d'effets secondaires aux doses thérapéutiques. » Sur les 18 cas de cette publication notre maître signale la quasi-constance de la disparition des douleurs et dans certains cas des récupérations fonctionnelles équivalentes à une guérison.

Les travaux et l'expérimentation clinique du Pr Lian parus dans la littérature aboutissent aux mêmes constatations : « La Raubasine améliore les deux tiers des malades atteints d'artérite oblitérante des MI, au lieu de provoquer seulement une amélioration des troubles fonctionnels ce qui est en général le cas avec les medications habituelles, elle provoque dans un tiers des cas environ outre l'amélioration fonctionnelle une augmentation de l'amplitude des oscillations artérielles ou même la réapparition de celles-ci, les résultats sont obtenus sans faire courir le moindre danger au malade ;... En conclusion la Raubasine est un médicament original, nullement dangereux et capable d'améliorer les troubles liés aux affections artérielles. »

Parmi ving-sept artéritiques traités, il dégage de ce faisceau d'observations quatre cas particulièrement intéressants que nous reproduirons ici.

OBSERVATION I.

Frd... O. 71 ans, artérite diagnostiquée le 12 novembre 1956, indice oscillométrique nul au tiers inférieur des 2 jambes, marche stoppée après 200 mètres.

Revu le 3 décembre 1956 après prise de 3 puis 4 mg de Raubasine par jour.

Il peut marcher 500 à 600 mètres, l'indice oscillométrique est de 4 au tiers inférieur de la jambe droite.

Revu le 24 décembre 1956 : a pris pendant cette période 5 puis 6 comprimés de Raubasine peut faire 600 mètres de marche rapide sans souffrir, indice oscillométrique tiers inférieur de la jambe gauche nul, tiers inférieur de la jambe droite 4,5.

Revu le 19 mars 1957 : il est à 4 comprimés par jour, indice oscillométrique jambe gauche est à 1/2 division, le malade marche 1 kilomètre sans s'arrêter.

OBSERVATION II.

Fr... NA... 63 ans. Vu le 16 novembre 1956 : a eu une sympathectomie lombaire qui a supprimé sa claudication intermittente, se plaint à la marche d'avoir les jambes fatiguées, engourdies. Au tiers inférieur de la jambe droite on n'entend pas de bruits artériels, l'indice oscillométrique est égal à 2.

Le malade a pris de la Raubasine à raison de 3 puis 4 puis 5 et enfin 6 comprimés, et ensuite, la dose a été ramenée d'abord à 5 puis à 4 comprimés, il a été revu 5 fois de décembre 1956 à mars 1957. Il est moins fatigué à la marche, les pulsations de la tibiale postérieure droite sont perceptibles et l'indice oscillométrique au tiers inférieur de la jambe droite est à 3. comprimés, il a été revu 5 fois de décembre 1956 à mars 1957. Il est moins

OBSERVATION III.

Lucien CO... 62 ans, consulte en septembre 1956 pour claudication intermittente gauche. Au tiers inférieur de la jambe et à la cuisse gauche il n'y a aucune oscillation.

Après 1 mois de traitement à 3 comprimés de Raubasine par jour, les signes fonctionnels sont très améliorés. La dose est portée le mois suivant à 4 puis 5 et enfin 6 comprimés, à l'issue de cette période l'amélioration s'est non seulement maintenue mais encore poursuivie et au tiers inférieur de jambe l'oscillation atteint une demi-division.

OBSERVATION IV.

Louis PAD... 55 ans, artérite du membre inférieur gauche, angor pectoris, céphalées intermittentes. Après 6 semaines de traitement à la Raubasine, la claudication a disparu de même que les troubles oculaires, l'angor s'est amélioré.

En somme ces différents faits semblent confirmer un pouvoir thérapeutique particulièrement intéressant associé à une innocuité parfaite qui assure une prescription facile sans danger et qui peut être longtemps poursuivie.

OBSERVATIONS RECUEILLIES DANS LE SERVICE DU DOCTEUR AMÉDÉO

Dans le cadre des hôpitaux de Nice, grâce à l'appui aimable de notre maître M. le Dr Amédéo, nous avons pu utiliser à quatre reprises la Raubasine chez des artéritiques, pendant une période allant de juillet à novembre 1957.

Notre première observation a trait à un malade jeune, la seconde à un sujet d'âge moyen pour qui il s'agissait d'une récidive.

Nous avons pu également étudier l'effet de la Raubasine dans une artérite sénile, et enfin, l'artérite diabétique hyperalgique d'une femme âgée vient compléter notre dossier.

OBSERVATION I. — M. CAL... Louis, 31 ans, charcutier.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Entre dans le service le 22 juillet 1957 pour douleurs du membre inférieur gauche durant depuis huit jours accompagnées de fièvre aux alentours de 38.

L'interrogatoire révèle que depuis huit jours : ces douleurs apparaissent soit à la marche, soit à la station debout prolongée ; elles sont à type de striction au niveau du mollet gauche ; elles cèdent au repos en position allongée.

Au repos le malade ressent de façon permanente une sensation de tension, de gêne au niveau du mollet et de la cuisse.

Tout cela est apparu brusquement il y a huit jours, s'est accompagné de fièvre (37,5-38) qui persiste à l'entrée.

Mais il y a déjà deux ou trois mois que le malade avait remarqué qu'il se fatiguait très rapidement à la marche et ne pouvait rester très longtemps debout et qu'il ressentait une sensation de pesanteur le soir dans le membre inférieur gauche.

Par ailleurs son M. I. G. n'est pas plus froid qu'à l'accoutumée, il n'y a pas d'hypersudation. Cependant depuis deux-trois mois apparaissaient au niveau de la malléole de petites excoriations rougeâtres, prurigineuses, qui disparaissaient en laissant une cicatrice brunâtre.

ANTECEDENTS :

En 1944, en Alsace, aurait eu un début de gelure, mais n'a pas été évacué sur une formation hospitalière.

En 1945, appendicectomie.

En 1954, était alors bûcheron, la chute d'un cable sur le M. I. D. nécessita l'amputation au tiers supérieur de cuisse, est appareillé de façon correcte (l'appareil tient par une ceinture qui enserre la taille) a changé de métier : est charcutier.

Ethylisme moyen, fume un paquet de cigarettes par jour.

Antécédents héréditaires et familiaux : R. A. S.

EXAMEN :

Bruits du cœur réguliers. T. A. : 14-8 (bras gauche, Vaquez) ;
Sonorité thoracique normale, ni râles ni souffles ;
Abdomen souple, indolore, panicule adipeux développé ;
Foie lisse, indolore, débordant de deux travers de doigt ;
Examen neurologique : R. A. S.

Système vasculaire périphérique :

M. I. D. : Cicatrice d'amputation, moignon indolore ;
Pouls fémoral perçu ;
Température cutanée normale.

M. I. G. : Pouls fémoral perçu, poplité non perçu, tibiaux et pédieux faiblement perçus ;
Température cutanée diminuant de la racine du membre vers l'extrémité ;
Varicosités du pied : hypersudation plantaire, pas d'œdèmes du membre ;
Petites cicatrices brunâtres surtout malléolaires ;
Douleurs à la pression du mollet et de la loge postérieure et interne de la cuisse ;
Signe de Homans positif.

Aspect général :

Pléthorique, floride ;
Dilatation du réseau veineux des membres supérieurs.

OSCILLOMETRIE :

Déficit portant principalement sur la jambe ;
Indice oscillométrique est à 7 pour la cuisse droite, à 6,5 pour la cuisse gauche, à 3 pour la jambe gauche 1/3 supérieur, à 2 pour le 1/3 inférieur de la jambe gauche.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Formule numération :
5.100.000 Hématies, Hémoglobine : 102 % ;
10.000 Leucocytes :

Polynucléaires : basophiles : 0, éosinophiles : 4, neutrophiles : 65
Lymphocytes : 20
Monocytes : 11

Cholestérol : 2,90 g ;
Thymol test : 25 unités Vernes ;
Prothrombine : 85 %, test de tolérance à l'héparine : hypocoagulabilité légère ;
Glycémie : 0,85 g, Azotémie : 0.40 g ;
V. S. (Méthode de Wintrobe) : 48 mm à la première heure ;
T. S. : 4'5, T. C. : 6' (sur tube) ;
B. W. : négatif.

RADIO THORACIQUE :

Cœur globuleux ;
Image pulmonaire normale.

TRAITEMENT :

Du 27 juillet 1957 au 10 août 1957 :

Raubasine : 2 mg par jour pendant 3 jours ;
3 mg — — — 4 jours ;
4 mg — — — 8 jours ;
Héparine : 300 mg I. V. pendant 2 jours ;
Tromexane : 450 mg par jour pendant 4 jours ;
350 mg — — — 2 jours ;
150 mg — — — 2 jours.
Le traitement anticoagulant est arrêté le 4 août (prothrombine 10 %).

Le 3 août 1957 :

Sédation des S. F. ;
Est apyrétique depuis le 30 juillet 1957 ;
La douleur permanente a disparu et le malade peut marcher 100 mètres sans souffrir.

Le 7 août 1957 :

Les pulsations passent à tous les niveaux ;
La claudication intermittente a disparu ;
L'oscillométrie est satisfaisante ;
Indice oscillométrique : cuisse droite 7, cuisse gauche 7, jambe G 6,5.
le 10 août 1957.
Consultation du docteur Inglesakis, chirurgien des hôpitaux :
Guérison, le principe d'une sympathectomie est posé en cas de récidive de la phlébartérite ;

Le 10 août 1957 :

Le malade sort avec un traitement d'entretien :
4 mg de Raubasine P. D. pendant 15 jours ;
3 mg — — — — 30 jours.

Les examens pratiqués à la sortie montrent :
V. S. : 29 mm à la première heure (Wintrobe) ;
Cholestérol : 2,90 ;
Prothrombine : 95 % ;
F. N. : 4.900.000 G. R. 8.000 Leucocytes : 51 % poly neutro ;
1 % éosino ;
1 % baso ;
39 % lymphocytes ;
8 % monocytes.

Le malade est revu le 17 septembre 1957 :

Ne souffre plus du tout et a repris son activité normale ;
Les tracés oscillométriques sont satisfaisants, identiques à ceux constatés le 10 août 1957.
Les examens pratiqués montrent :
Cholesterol : 2,80 ; Prothrombine : 45 % ;
V. S. : 19 mm à la première heure (Wintrobe).
Nous prescrivons un traitement discontinu de Raubasine pour trois mois.

OBSERVATION II. — M. FAL... Jean, 44 ans, infirmier.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Le malade entre dans le service le 26 août 1957 pour artérite du membre inférieur droit.

Depuis 8 à 10 jours le malade ressent des douleurs à la marche, à la fatigue. Il y a 48 heures, aggravation brutale : sensation de jambe droite lourde comme du plomb après une distance jamais supérieure à 50 mètres, obligeant le malade à s'arrêter. Au repos, il ressent, surtout la nuit, de petites crampes au niveau du mollet droit et de la plante du pied.

Par ailleurs l'interrogatoire met en évidence des algies rétrosternales profondes survenant à l'effort, depuis quelques mois, et qui disparaissent rapidement ; ce phénomène n'ayant jamais inquiété le malade, il n'a pas consulté. De même il dit présenter des céphalées occipitales en éclair de préférence le matin, également depuis quelques mois.

ANTECEDENTS :

Artérite du M. I. G. ; en 1947, s'étant accompagnée de troubles trophiques des extrémités. Traitée par sympathectomie lombaire gauche. Depuis n'avait plus souffert jusqu'à ces derniers jours.

Tabagisme important (40 cigarettes par jour).

Ethylisme moyen.

EXAMEN :

Cœur régulier ; bruits sourds, T. A. : 12-8 (bras gauche, Vaquez).
R. A. S. au point de vue pulmonaire.
Adiposité de la paroi abdominale, hernie inguinale gauche.
Foie augmenté de volume (2 travers de doigt) lisse, un peu sensible.
Examen neurologique négatif.

Système artériel :

M. I. D. : Membre chaud, ébauche d'un signe de la chaussette ;
Pâleur de la semelle plantaire en élévation ;
Pouls fémoral perçu ; pouls poplité, tibiaux pédieux très faibles.

M. I. G. : Pouls perçu à tous les niveaux ;
Membre chaud, cicatrices de troubles trophiques du gros orteil gauche.

Aspect général :

Pléthorique, floride, varicosités des pommettes.

Oscillométrie :

Déficit net à droite, prédominant au 1/3 inférieur de la jambe. A gauche, déficit au tiers de la jambe, mais moins marqué qu'à droite.

A droite, indice oscillométrique :	A gauche l'indice est le suivant :
cuisse : 6 ;	cuisse : 6 ;
1/3 supérieur de jambe : 3 ;	1/3 supérieur de jambe : 3 ;
1/3 inférieur de jambe : 1.	1/3 inférieur de jambe : 3.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES 26 août 1957.

Electro-cardiogramme : normal ;
Fond d'œil : normal, P. A. R. 45 ;
Radiographie thoracique : R. A. S.
Prothrombine : 65 % ; uzotémie : 0,40 ; glycémie : 0,90 ;
Radiographie pulmonaire : I. T. N. ;
Cholestérolémie : 2,20 ; Thymol test : 25 unités Vernes ;
B. W. : négatif ; V. S. : 24 mm à la première heure (Wintrobe) ;
F. N. 5.300.000 G. R. ; hémoglobine : 107 % ;

6.000 G. B. Poly 70 % de Neutro ;
0 % de Eosino ;
3 % de Baso ;
Lympho : 17 % ;
Monocytes : 10 %.

THERAPEUTIQUE INSTITUÉE :

3 mg de Raubasine p. d. pendant 8 jours ;
4 mg — — — — les 8 jours suivants.

Le 10 septembre 1957 :

Après 15 jours de traitement les tracés oscillométriques ne sont pas modifiés mais la marche est à présent possible pour des distances égales à 400 mètres.

Les douleurs nocturnes ont disparu, de même que les algies rétrosternales et occipitales.

Une artériographie est pratiquée ce jour par le Dr Nicolas, chirurgien des hôpitaux : elle montre une oblitération des artères tibiales antérieure et postérieure peu après leur naissance. La circulation de suppléance est suffisante.

Cette oblitération existe des deux côtés mais surtout du côté droit. Il préconise l'abstention opératoire.

Le 13 septembre 1957 :

Cuisse droite : 6 ;	cuisse gauche : 6 ;
1/3 supérieur jambe droite : 4 ;	1/3 supérieur jambe gauche : 5 ;
1/3 inférieur jambe droite : 1 ;	1/3 inférieur jambe gauche : 3.

Légère amélioration des traces oscillométriques.

Reçoit 6 mg de Raubasine du 10 septembre au 5 octobre 1957.

Le 5 octobre 1957 :

Le malade sort avec un traitement d'entretien :

4 mg de Raubasine pendant 10 jours puis 3 mg pendant 10 jours. Les tracés à la sortie sont identiques à ceux du 13 septembre 1957, mais les S. F. sont très atténués, la claudication n'apparaît qu'après 500 mètres et les douleurs ont disparu.

Revu le 25 octobre 1957 :

Le malade marche normalement et va reprendre son activité, les tracés sont identiques à ceux du 13 septembre 1957. On prescrit 3 mg de Raubasine pour le mois à venir. Il marche a présent 2 kilomètres sans gêne aucune.

OBSERVATION III. — M. LIO... ALFRED, 83 ans, retraité.

Entre le 16 septembre 1957.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Nous est adressé pour artérite des membres inférieurs.

Le début remonte à un mois environ : brusquement en pleine rue douleur vive en bracelet au niveau du mollet gauche, le malade doit s'arrêter net, la jambe est lourde comme du plomb.

Après quelques jours de repos et de traitement (que le malade n'a pu préciser) la marche est possible jusqu'à 50-100 mètres, mais le membre inférieur gauche est froid et il est apparu depuis 5 jours une petite ulcération torpide du gros orteil G. à la suite de l'ablation d'un cor.

Le malade ajoute qu'il ne peut rester longtemps debout ; par ailleurs est essoufflé aux efforts, a des bourdonnements d'oreille fréquents.

ANTECEDENTS :

Adénome prostatique opéré il y a 5 ans.

EXAMEN :

Bruits du cœur sourds, quelques extra systoles en salves. T. A. : 18-10 (bras gauche, Vaquez).

Respiration rude, emphysème thoracique, cypho-scoliose, abdomen indolore, ni foie ni rate perçus.

Système artériel.

Toutes les artères sont dures et flexueuses.

Membres inférieurs :

Droit : pouls perçu à tous les niveaux, refroidissement net au tiers inférieur de la jambe.

Gauche : le pouls fémoral est perçu, les autres non ;

Refroidissement net à partir du milieu du mollet ;

Signe de la chaussette très positif ; petite ulcération de la taille d'une pièce de vingt sous du gros orteil gauche. Petites excoriations infectées de la face antérieure du tibia gauche.

Oscillométrie 16 septembre 1957.

Les oscillations passent à droite sauf à l'extrémité distale ;
Abolition presque complète à gauche.

L'indice oscillométrique est le suivant :

Cuisse droite : 6 ;	cuisse gauche : 2 ;
1/3 supérieur jambe droite : 4 ;	1/3 supérieur jambe gauche, 0 ;
1/3 inférieur jambe droite : 1 ;	1/3 inférieur jambe gauche : 0.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

E. C. G. : Arythmie extra systolique ;
F. O. : Patilles pâles, artères fines un peu irrégulières, signe du croisement
Ni hémorragies ni exsudats ;

Azotémie : 0,32 ; Glycémie : 0,90 ; Cholestérol : 1,70 ;
Thymol test : 5 unités Vernes. V. S. 26 mm à la première heure (Wintrobe) ;
Prothrombine : 50 %, dans la zone d'hypocoagulabilité ;
F. N. : 5.200.000 Hématies, hémoglobine : 105 % ;
9.500 G. B. 68 % de poly nucléaires neutrophiles ;
1 % — — Eosinophiles ;
1 % — — Basophiles ;
18 % de lymphocytes, 10 % de monocytes.

Thérapeutique du 16 septembre 1957 au 25 septembre 1957 :

3 mg de Raubasine P. D.

Le 25 septembre 1957 :

L'oscillométrie n'est pas modifiée, mais les lésions cutanées ont disparu et la marche est possible jusqu'à 150 mètres. L'ulcération est en voie de guérison.

A partir du 25 septembre 1957 :

Il reçoit 5 mg de Raubasine P. D.

Le 2 octobre 1957 :

Les troubles trophiques ont disparu de même que les douleurs ; le malade marche 200 mètres sans souffrir ; les tracés ne sont guère modifiés ; on observe une augmentation des indices du côté dont le malade ne se plaignait point.

Cuisse droite : 6 ;
1/3 supérieur jambe droite : 4 ;
1/3 inférieur jambe droite : 2 ;
L'indice à gauche inchangé.

V. S. . 13 mm à la première heure (Wintrobe) ;

Glycémie : 0,80 ; Prothrombine : 55 %.

Le malade ayant voulu couper un cor, il se crée une petite ulcération du pied gauche qui va s'étendre. On met le malade au repos complet ; la dose de Raubasine est portée à 7 mg quotidiens, et localement on applique terramycine puis après quelques jours vitamine A.

Le 17 octobre 1957 :

L'ulcération est guérie, le malade ne souffre plus du tout, marche 500 mètres sans ressentir de gêne.

La dose de Raubasine est ramenée progressivement à 3 mg P. D. Et le malade sort le 24 octobre 1957. A la sortie l'oscillométrie est meilleure.

Cuisse droite : 6 ;	Cuisse gauche : 2 ;
1/3 supérieur jambe droite : 4 ;	1/3 supérieur jambe gauche : 1 ;
1/3 inférieur jambe droite : 2.	1/3 inférieur jambe gauche : 0.

Le 10 novembre 1957 :

Le malade est revu, il a pris 3 mg de Raubasine depuis la sortie, les tracés sont identiques à ceux du 25 octobre 1957. L'amélioration fonctionnelle s'est maintenue.

Nous conseillons cependant de continuer la Raubasine à la même dose pendant un mois.

Le 15 décembre 1957 :

Le malade est revu à nouveau : Constatations identiques à celles du 10 novembre 1957. Il prend toujours 3 comprimés de Raubasine par jour.

OBSERVATION IV. — M^me^ PRAN... ANNETTE, 60 ans, employée de magasin à Nice

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Cette malade diabétique nous est adressée pour traitement à la Raubasine Le diabète, connu depuis 15 ans, est traité régulièrement par l'insuline. Avait déjà fait un premier séjour à l'hôpital il y a 3 ans pour rééquilibrer son diabète.

En juillet 1957, l'amaigrissement apparaît, il est rapide, la malade est de nouveau, hospitalisée ; peu après surviennent des dysesthésies au niveau des membres inférieurs, le poids des draps devient insupportable, il y a des crampes douloureuses nocturnes ; depuis un mois environ la malade présente une claudication intermittente pour une distance jamais supérieure à 50 mètres.

Le 25 septembre 1957 :

Elle entre dans le service, les S. F. sont très accusés, le psychisme en est affecté.

L'état général est médiocre, la glycémie est très difficile à équilibrer, la glycosurie est importante.

ANTECEDENTS :

R. A. S à l'exception du diabète ; elle a des varices depuis 10 ans, n'a eu qu'une seule grossesse qui a été normale. Ni éthylisme, ni tabagisme.

EXAMEN :

Rythme cardiaque régulier. T. A. : 16-8 (bras gauche Vaquez) ;

Examen pulmonaire négatif, radioscopie : I. T. N. ;

Abdomen à paroi flasque, indolore, foie augmenté de volume lisse, indolore ;

Diminution des réflexes rotuliens, abolition bilatérale des achilléens ;

Système vasculaire : M. I. D. grosses dilatations variqueuses des veines du mollet et de la cuisse, pigmentation brunâtre des chevilles, ongles hypertrophiés, irréguliers, hyperkeratose plantaire. Peau sèche, froide, le pouls fémoral est faiblement perçu, les autres artères ne battent pas.

M. I. G. : Constatations analogues.

OSCILLOMETRIE :

Les oscillations passent peu à droite, elles sont totalement abolies au 1/3 inférieur de la jambe. A gauche, les tracés sont meilleurs mais il existe une forte diminution de l'indice à partir du genou.

Les indices sont les suivants :

Cuisse droite : 3 ; Cuisse gauche : 4 1/2 ;
1/3 supérieur jambe droite : 2; 1/3 supérieur jambe gauche : 3 ;
1/3 inférieur jambe droite : 0. 1/3 inférieur jambe gauche : 1/2.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

E. C. G. : Tracé normal ;

F. O. : Rétinopathie diabétique évoluée, bilatérale, hémorragies et exsudats importants, cataracte bilatérale ;

Azotémie : 0,30. Cholestérol : 2,30. Thymol test : 10 unités Vernes ;

V. S. : 56 mm à la première heure (Wintrobe) ;

Prothrombine : 55 %, test à l'héparine : hypocoagulable ;

B. W. : négatif. Glycémie : 2 grammes ;

Glycosurie fractionnée : 8 à 16 heures : 5,37 g ;
16 à 24 heures : 5,14 g ;
24 à 8 heures : 1,45 g.

TRAITEMENT :

Insuline ordinaire : 10 unités matin et soir ;

Raubasine : 3 mg par jour.

Le 2 octobre 1957 :

Disparition des douleurs de decubitus ;

La malade marche sans souffrir 100 mètres ;

La glycémie est à 1,30 g ;

L'oscillométrie est un peu améliorée.

Le traitement est alors le suivant :

Insuline : 15 I. P. Z. le matin ;
10 I. O. le soir ;

Raubasine : 5 mg P. D.

Le 26 octobre 1957 :

Mêmes doses d'insuline.
Raubasine : 7 mg P. D.

Le 30 octobre 1957 :

L'oscillométrie est favorablement influencée.

Voici les indices :

Cuisse droite : 4 ; Cuisse gauche : 5 ;
1/3 supérieur jambe droite : 3 ; 1/3 supérieur jambe gauche : 3 ;
1/3 inférieur jambe droite : 1 ; 1/3 inférieur jambe gauche : 1.

Les S. F. sont très atténués, l'état général est bon ;

La glycémie est à 1,35 g., elle marche 500 mètres sans souffrir ;

La malade sort avec la dose de Raubasine suivante :

5 mg P. D. pendant 10 jours.
4 — — 10 — et 3 pendant 20 jours.

Ces quatre observations montrent que :

1° Quelle que soit l'étiologie en cause et le type des lésions nos malades ont vu leurs manifestations fonctionnelles s'atténuer et même dans certains cas disparaître.

Les tracés oscillométriques ont tous été influencés favorablement mais dans des proportions variables.

2° Le produit même employé longtemps et même à des doses supérieures à 6 mg a été parfaitement toléré.

3° L'existence de tares viscérales (cardiaques, hépatiques) ne semble pas être une contre-indication à la prescription de Raubasine, et, chez nos malades, la tolérance viscérale a été parfaite.

Donc notre expérimentation clinique des hôpitaux niçois est superposable à celle que nous avions pu faire à Marseille sous la direction de notre maître M. le P[r] Piéri.

ÉTUDE DE LA RAUBASINE DANS LES ÉTATS FONCTIONNELS ARTÉRIOSPASMODIQUES

1° **Maladie de Raynaud :** Comme on pouvait le prévoir, vu l'importance ici du spasme artériel, les résultats de la Raubasine ont été généralement excellents. Nous pourrons citer comme exemple le cas de M^me^ ORL... observée à la consultation de M. le P^r^ Piéri :

Malade âgée de 59 ans, traitée pendant plusieurs années sans aucun bénéfice.

Cette malade souffrait de paresthésies de plus en plus accentuées des membres inférieurs.

Sa tension artérielle était de 11-7 ;

Glycémie : 0,74 gr. ;

Azotémie : 0,33 gr. ;

Urines : ni sucre, ni albumine.

L'électrocardiogramme montrait une surcharge ventriculaire gauche et un allongement de P. R.

La théophyline, le péridil, le glycosthène intraveineux n'apportèrent aucune amélioration ni sur les signes fonctionnels accompagnés de troubles vasomoteurs des mains, ni sur les alternatives de cyanose et de pâleur du syndrome de l'acro-asphyxie. Un pseudo-œdème des membres supérieurs et inférieurs ne fut pas non plus influencé par ce traitement.

A partir du 18 décembre 1955, la malade reçut 2 puis 3 comprimés de Raubasine dosés à 1 mg chacun.

Dès les premiers jours, l'amélioration fut manifeste et on assista dans le courant de la quinzaine au retour d'une coloration plus normale des extrêmités et à une diminution nette des crampes et des fourmillements.

Dans sa récente publication M. le P^r^ Piéri confirme l'heureux effet de la Raubasine dans la maladie de Raynaud. (Resultats satisfaisants dans 2/3 des cas. Avec des doses de 3 à 6 mg quotidiens pendant 15 jours.)

Avec des doses comprises entre 3 et 6 mg par jour, le P^r^ Lian aboutit à des constatations qui sont identiques (9 cas : 1 seul échec).

On a constaté :

L'espacement, puis la disparition des crises douloureuses ;

Le retour des téguments à une coloration normale ;

La disparition des troubles paresthésiques ;

Fourmillement — sensation de doigt mort — etc...

La disparition de l'œdème.

2° Paresthésies circulatoires de causes diverses : Dans quelques troubles circulatoires post-phlébitiques, notre maître M. le P^r^ Piéri a noté l'effet heureux de la Raubasine sur les S. F.

Elle a donné **d'excellents résultats**, faisant disparaître les troubles fonctionnels au cours de syndrômes variés :

Acrocyanose avec engourdissement et fourmillement ;

Crises **d'acroasphyxie** des doigts alternant avec des poussées congestives locales et compliquées de douleurs crampoïdes.

En conclusion :

L'action thérapeutique de la Raubasine sur ces états où l'élément vasomoteur prédomine semble donc très intéressante.

Nous terminerons par cette notion favorable notre étude expérimentale et clinique de la Raubasine et nous nous attacherons à présent à faire une revue critique des faits et ce sera là l'objet de notre conclusion.

CONCLUSIONS

La fréquence, la gravité, de l'artérite des membres placent cette affection au premier plan des préoccupations du médecin, du chirurgien et du malade.

Dans le groupe des médications à visées symptomatiques étiologiques ou pathogéniques des artérites il y a place pour une substance qui jouerait sur le spasme artériel approximativement le même rôle qu'on est en droit d'attendre d'une section radicale de l'influx nocif que cette section soit temporaire comme l'infiltration intra artérielle ou permanente comme la sympathectomie, quel que soit le niveau de l'intervention.

Cette substance sympatholytique, que faudrait-il en exiger pour qu'elle soit digne d'attirer notre attention et partant d'aboutir à sa prescription ?

Il faudrait qu'elle soit sure, fidèle, efficace, maniable et sans danger.

Il est évident que dès que nous touchons au domaine de la douleur nous faisons intervenir l'élément subjectif important que représente le malade. Conviendrait-il de se fier à ses seules réactions pour dire que telle thérapeutique est efficace et que celle-ci ne l'est point ?

Nous nous garderions d'un tel travers tout en attribuant aux signes fonctionnels la place de premier plan qu'ils occupent dans le tableau clinique de l'artérite. Mais nous disposons de moyens objectifs ceux-là, de mesure et de contrôle d'activité de notre thérapeutique.

Moyens pharmacologiques d'abord, cliniques ensuite, paracliniques enfin et parmi ces derniers la mesure de la vitesse de diffusion de la Fluoresceine.

Les critères que nous exigions plus haut pour une substance sympatholytique digne d'intérêt : sureté d'action, fidélité, innocuité, la Raubasine semble les satisfaire de façon moins approximative que les autres substances spasmolytiques employées jusqu'à présent.

Investigations cliniques, paracliniques, expérimentations pharmacologiques et manifestations subjectives, tout semble venir confirmer l'opinion favorable que nous avons de ce nouveau produit qui nous donne une arme supplémentaire n'excluant pas les autres mais les complétant efficacement et utilement.

L'expérimentation pharmacologique nous a montré que la Raubasine avait un effet sympatholytique certain et cela à des doses très éloignées des doses létales. A cet égard les expériences pratiquées à Dakar sur différents types d'animaux sont très démonstratives et nous ne ferons que reprendre ici les conclusions de P. Gonnard et H. Schmitt : « La Raubasine... manifeste des propriétés... sympatholytiques marquées... et paraît susceptible d'applications cliniques intéressantes. »

Mon maître, M. le P[r] Piéri, dans une série de travaux récents, que nous avons cités plus haut, confirme cette opinion sur le plan de la pratique médicale en appliquant à cet alcaloïde dans la détermination de son activité spasmolytique, la mesure de la vitesse de diffusion d'une solution de fluoresceine sous lumière de Wood et apprécie ainsi l'importance des évolutions favorables.

Dans la série des observations qui illustrent notre travail, nous pouvons constater que la très grande majorité de nos malades a été améliorée fonctionnellement très rapidement, qu'un certain nombre d'entre eux a pu reprendre une activité normale. Nous n'avons jamais observé d'intolérance à la médication même mineure, même pour des doses atteignant 6 mg par jour et cela pendant des périodes allant de 15 jours à 3 semaines, mais nous avions pris la précaution d'espacer les prises et de les donner dans ce cas loin des repas : ceci semble devoir être fait dans les cures prolongées et aux doses supérieures ou égales à 4 mg par jour comme le dit le P[r] Lian.

L'amélioration de l'oscillométrie est variable d'un malade à l'autre. Il semble bien que si une amélioration des indices se produit de façon rapide dans un tiers des cas environ, il est cependant nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique satisfaisant à cet égard de pratiquer la méthode des cures prolongées. Ceci n'a aucun inconvénient car la posologie actuelle semble devoir être fixée entre 3 et 6 mg par jour donc toujours très loin des doses toxiques.

Il faut cependant signaler que dans un certain nombre de cas l'amélioration oscillométrique est faible ou nulle. A notre avis, ceci ne doit pas inciter à suspendre la médication ou à conclure à un échec car malgré cette absence de test objectif d'efficacité, l'amélioration des troubles fonctionnels ou leur disparition, le soulagement apporté au malade, (cette sédation débutant rapidement et se complétant dans les semaines et les mois à venir et cela chez pratiquement tous les malades observés) nous incite à employer cette thérapeutique ou à la maintenir.

Donc sureté et fidélité dans l'action objectivées par les améliorations fonctionnelles constatées, amélioration allant parfois jusqu'à la guérison complète comme dans une de nos observations personnelles, amélioration souvent confirmée par l'oscillométrie et le test à la fluoresceine.

Absence de toxicité, très rarement phénomènes d'intolérance mineurs n'obligeant pas à interrompre la médication, tolérance parfaite du point de vue cardiaque, hépatique et rénal.

Tout ceci à des doses allant de 3 à 6 mg par jour et ceci parfois pendant des mois.

Tel est le bilan de notre modeste contribution à l'étude de la Raubasine, et nous pensons que la diffusion de son emploi dans la thérapeutique des artérites des membres et des états artériels périphériques, quelle qu'en soit l'étiologie, semble être justifiée, car elle apporte un élément nouveau dans l'ensemble des médications avisées spasmolytiques, puisque les modifications fonctionnelles sont souvent complétées, ce qui n'est généralement pas le cas avec les médications habituelles, par une modification de l'oscillométrie et du temps de diffusion de la fluoresceine.

BIBLIOGRAPHIE

ACHELIS (J. D.) et KRONEBERG (G.). — *Naturwissenschaften*, 1953 - 12 - 346.

ACHELIS (J. D.) et KRONEBERG (G.). — *Naturwissenschaften* 1953 - 24 - 625.

ACHELIS (J. D.) et KRONEBERG (G.). — *Naturwissenschaften*, 1953 - 40 - 242.

BONVALET (M.), DELL (P.) et HIEBEL (A.). — *E. G. Clin. Neurophysiologique*, 1954 - 6 - 119.

CICARDO (V. H.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1952 - 146 - 1984.

DELL (P.), BONVALLET (M.) et HUGUELIN (A.). — *E. G. Clin. Neurophysiologique*, 1954 - 6 - 599.

RAYMOND-HAMET. — *C. R. Acad. Sci.*, 1954 - 236 - 1338.

HAZARD (R.). — *C. R. Acad. Sci.*, 1932 - 194 - 486.

HAZARD (R.). — *C. R. Acad. Sci.*, 1937 - 125 - 515.

HAZARD (R.), CORTEGGIANI (E.) et REGNIER-CORNEC (A.). — *C. R. Soc. Biol.* 1955 - 149 - 465.

HOFMANN (A.). — *Helv. Chim. Acta*, 1955 - 38 - 479.

BRODIE (B. B.), SHORE (P. A.) et PLETSCHER (A.). — Libération de la Sérotonine du cerveau causée par les seuls alcaloïdes du Rauwolfia Serpentina avant une action tranquillisante. *Science* 123, n° 3205 - pp. 992-993 1er juin 1956.

KLOHS (M. W.), DRAPER (M. D.), KELLER (F.), MALESH (W.) et PETRACEK (F. J.). — Alcaloïde de Rauwolfia Serpentina Benth. Isolement de la Tétrahydroserpentine (Ajmalicine) et contribution à l'étude de sa structure. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1954 - 76 - 322.

MINZ (B.) et VEIL (C.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1947 - 141 - 573.

POPELAK (A.), SPINGLER (H.) et KAISER (F.). — *Naturwissenschaften*, 1953 - 40 - 625.

SCHMITT (H.). — *Arch. Intern. Pharmacod.* (sous presse.)

SCHMITT (H.). — *Arch. Intern. Pharmacod.* (sous presse.)

SCHMITT (H.) et M^me^ SCHMITT (H.). — *C. R. Soc. Biol.* (sous presse.)

SCHNEIDER (J. A.), HOLDEN (E.), RINEHAROT (J.) et MOORE (R.). — *Amer. J. Physiol.*, 1955 - 181 - 648.

SIDDIQUI (S.) et SIDDIQUI (R. A.). — *J. I. Chem. Soc.*, 1931 - 8 - 667.

KRONEBERG (G.), GRAF (K.) et OVERBECK (W.). — Action d'une association de deux alcaloïdes du Rauwolfia-Serpentina, Réserpine et Raubasine. *Archiv. Für exper - Pathologie und Pharmacologie*, 228 1/2 pp. 169-171 (1956).

KRONEBERG (G.) et ACHELIS (J. D.). — Action adrénolytique et sympatholytique, sur la tension artérielle et la membrane nictitante du chat, de deux nouveaux alcaloïdes du Rauwolfia, Raupine et Raubasine. *Arzneimittel Forschung*, 4, pp. 270-73 (1954).

SCHMITT (H.) et GONNARD (P.). — Etude Pharmacologique de la Raubasine, alcaloïde extrait de Rauwolfia Serpentina Benth. *Thérapie XII* - n° 2 (1957), pp. 274-279.

PIERI (J.) et WAHL (M.). — A propos du traitement de l'hypertension arterielle par Alcaloïdes totaux de Rauwolfia Serpentina (*Concours Médical* n° 47 - novembre 1955.)

PIERI (J.) et WAHL (M.). — Nouvelles observations sur traitement de l'hypertension artérielle par alcaloïdes totaux de Rauwolfia Serpentina. (*Concours Médical* 1^er^ décembre 1956.)

SEICHTER (J.). — Contribution à l'étude du test fluoroscopique au cours des artérites traitées par un alcaloïde du Rauwolfia Serpentina : La Raubasine. *Thèse de Doctorat en Médecine* - Marseille, 6 mai 1957.

PIERI (J.), WAHL (M.), CASALONGA (J.), AMBROSI (G.) et DOUCET (R.). — Résultats de l'étude d'un nouvel alcaloïde sympatholytique : la Raubasine dans le traitement des artérites. *Presse Médicale* 2 octobre 1957. 1957 - 65 - n° 70.

LIAN (C.) (Paris). — A propos du traitement des spasmes artériels et des artérites oblitérantes. *Presse Médicale* 18 septembre 1957. 1957 - 65 - n° 66.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

Vu et approuvé.
Le Président de Thèse :
J. PIERI.

Vu et approuvé.
Le Doyen :
G. MORIN.

Vu et permis d'imprimer.
Aix, le 14 février 1958
Le Recteur :
J. BLACHE.